

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“DESCRIPCIÓN DE LOS EFECTOS ENDOCRINOLÓGICOS DE LOS  
PACIENTES SOBREVIVIENTES DE TUMORES CEREBRALES SOMETIDOS A  
RADIOTERAPIA, QUIMIOTERAPIA O CIRUGÍA, DURANTE EL PERÍODO DE  
JULIO 2003 A JULIO 2018 EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS “DR.  
CARLOS SÁENZ HERRERA”.**

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión  
del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría para optar al grado y título de  
Especialidad en Pediatría.

Dra. Alejandra Salas Peña

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica**

**2020**

## DEDICATORIA

A Dios.

A mis papás, por siempre caminar a mi lado, por las oportunidades brindadas, su entrega absoluta, sacrificios diarios, desvelo y sin lugar a duda; por su grandísimo amor incondicional.

A mi hermana, por su eterno amor, por enseñarme a ser una mujer valiente, que lucha por sus sueños y metas.

A mi padrino, por su apoyo incondicional, amor sincero, por siempre creer en mí y permitirme cumplir mi mayor anhelo.

A Beto, por su paciencia, compañía, sus enseñanzas y sobre todo por su amor sincero. Gracias por iluminar mi vida.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por cuidarme siempre, por sus bendiciones y por permitirme cumplir mis sueños.

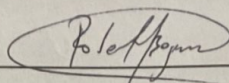
A mis papás, hermana y padrino porque gracias a ustedes se logra plasmar este gran anhelo.

A tita, mis tíos y primos quienes siempre han creído en mí y me han enseñado que, si se trabaja con amor, se pueden cumplir grandes metas y sueños.

A mi tutor académico, el Dr. Bogarín, por su guía, paciencia y por siempre estar dispuesto a enseñar. Al Dr. Soto Martínez por su valiosa ayuda y disposición a enseñar.

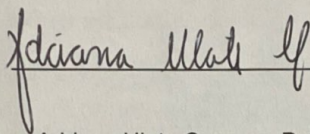
A mis compañeros de residencia, quienes se convirtieron en mis amigos y familia y lograron convertir este hospital en un hogar.

"Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Pediatría."



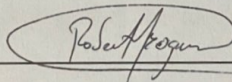
Pediatra Endocrinólogo, Dr. Roberto Bogarín Solano

Profesor Guía



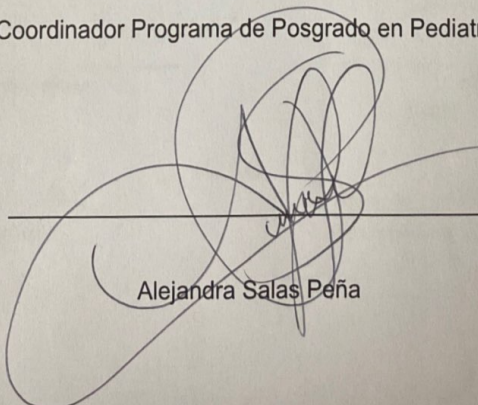
Adriana Ulate Campos, Pediatra neuróloga,

Lectora de la tesis



Pediatra Endocrinólogo, Dr. Roberto Bogarín Solano

Coordinador Programa de Posgrado en Pediatría



Alejandra Salas Peña

## TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA .....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
TABLA DE CONTENIDOS.....	V
RESUMEN .....	VI
LISTA DE TABLAS. ....	VII
LISTA DE ABREVIATURAS .....	IX
INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	7
OBJETIVOS.....	8
PACIENTES Y MÉTODOS .....	9
ANÁLISIS DE DATOS .....	13
ASPECTOS ÉTICOS.....	14
FUENTES DE FINANCIAMIENTO .....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN .....	28
CONCLUSIONES .....	36
LIMITACIONES Y SESGOS.....	38
RECOMENDACIONES.....	39
ANEXOS 1. ANEXO DE TABLAS.....	41
ANEXO 2 HOJA DE RECOLECCION. ....	47
BIBLIOGRAFÍA.....	53

## **RESUMEN**

### Introducción

Los tumores cerebrales son los tumores sólidos más diagnosticados en la población pediátrica, siendo la segunda malignidad más prevalente y aún más importante, son la principal causa de muerte en dicha población. El tratamiento adecuado de dicha malignidad confiere un riesgo aumentado de presentar efectos secundarios a corto y largo plazo. Aproximadamente un 43% de los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales tienen una o más comorbilidades endocrinológicas secundarias al tratamiento de dicho tumor.

### Materiales y métodos

Estudio observacional retrospectivo descriptivo. Se revisaron los expedientes clínicos de 303 pacientes, para una muestra final de 68 pacientes incluidos en el estudio, los cuales fueron sometidos a radioterapia, quimioterapia o cirugía, durante el período de julio 2003 a julio 2018 en el HNN. Se recogieron datos demográficos, diagnósticos histológicos de los tumores, tratamiento recibido, la presencia o no de efectos adversos a nivel endocrinológico (siendo estos: tiroideo, crecimiento, gonadal) y estado nutricional y tratamiento actual si se presentaron secuelas endocrinológicas.

### Resultados

Se obtuvo una muestra de (n=68) pacientes sobrevivientes, el 41.2% (28/68) de los pacientes presentaron una o más endocrinopatías como efecto secundario de su tratamiento oncológico, 20 pacientes (29.4%) presentaron alteración del eje tiroideo, 12 pacientes (17.65%) presentaron alteración a nivel de la hormona de crecimiento y 9 pacientes (13.2%) presentaron alteración a nivel gonadal.

### Conclusión

Tanto a nivel internacional como nacional, se está buscando tener mayor conciencia sobre las secuelas endocrinológicas en dicha población, esto con el propósito de realizar un adecuado abordaje terapéutico y así evitar aumentar el número de comorbilidades clínicas en una población ya de base vulnerable.

## LISTA DE TABLAS.

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes sobrevivientes a tumores cerebrales sometidos a radioterapia, quimioterapia o cirugía durante el período de julio 2003 a julio 2018 en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=68).	41
Tabla 2. Tratamiento recibido a nivel general según la histología del tumor cerebral diagnosticado en los pacientes sobrevivientes a tumores cerebrales durante el período de julio 2003 a julio 2018 en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=68).	42
Tabla 3. Efectos secundarios endocrinológicos a largo plazo en los pacientes sobrevivientes a tumores cerebrales durante el período de julio 2003 a julio 2018 en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (N=68).	42
Tabla 4. Efectos secundarios endocrinológicos a largo plazo según el número de ejes hormonales afectados en los pacientes sobrevivientes a tumores cerebrales durante el período de julio 2003 a julio 2018 en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=28).	43
Tabla 5. Efectos endocrinológicos a largo plazo según tipo de tumor, en los pacientes sobrevivientes a tumores cerebrales durante el período de julio 2003 a julio 2018 los cuales recibieron tratamiento en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=28).	43
Tabla 6. Riesgo de endocrinopatía según el tipo de tratamiento único o combinado en los pacientes sobrevivientes a tumores cerebrales durante el período de julio 2003 a julio 2018 los cuales recibieron tratamiento en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=68).	44
Tabla 7. Riesgo de endocrinopatía según histología y localización del tumor cerebral en los pacientes sobrevivientes durante el período de julio 2003 a julio 2018 los cuales recibieron tratamiento en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=68).	44
Tabla 8. Tiempo transcurrido (años) desde el inicio del tratamiento del tumor cerebral hasta el diagnóstico de la endocrinopatía en los pacientes sobrevivientes durante el período de julio 2003 a julio 2018 los cuales recibieron tratamiento en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=28).	45
Tabla 9. Tiempo transcurrido (años) desde el inicio del tratamiento del tumor cerebral hasta el diagnóstico de la endocrinopatía, según las diferentes histologías tumorales en los pacientes sobrevivientes durante el período de julio 2003 a julio 2018 los cuales recibieron tratamiento en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=28).	45
Tabla 10. Tratamiento de reemplazo hormonal en pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales que presentaron alguna endocrinopatía como efecto secundario del tratamiento oncológico recibido en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” durante el período de julio 2003 a julio 2018 (n=28).	46

Tabla 11. Estado nutricional de los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales a los 3 y 5 años de haber iniciado tratamiento durante el período de julio 2003 a julio 2018 los cuales recibieron tratamiento en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=68).....	46
---	----



## LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
ADN	Ácido desoxirribonucleico
RT	Radioterapia
QT	Quimioterapia
CX	Cirugía
Gy	Gray
SNC	Sistema Nervioso Central
OMS	Organización Mundial de la Salud
HNN	Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”
CEC	Comité Ético Científico
OR	Razón de probabilidad
IC	Intervalo de confianza
$p$	Valor – $p$



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Alejandra Salas Peña, con cédula de identidad 114760337, en mi condición de autor del TFG titulado Descripción de los efectos endocrinológicos de los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales sometidos a radioterapia, quimioterapia o cirugía, durante el período de julio 2003 a julio 2018 en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera."

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO \* ☐

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Alejandra Salas Peña

Número de Carné: B15951 Número de cédula: 114760337

Correo Electrónico: alespena31@gmail.com

Fecha: enero 2021 Número de teléfono: 88910181

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Roberto Bogarín Solano

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## **INTRODUCCIÓN**

Los tumores a nivel de Sistema Nervioso Central (SNC) son los tumores sólidos más comúnmente diagnosticados en la población pediátrica, siendo la segunda malignidad más prevalente en dicha población (1). Cada año más de 4 000 tumores cerebrales se diagnostican en niños entre los 0 a 19 años en Estados Unidos (2). Tomando mayor relevancia debido a que son la principal causa de muerte entre la población pediátrica diagnosticada con tumores sólidos (1, 2). Lamentablemente, el diagnóstico de dichos tumores se da, por lo general, de forma tardía a diferencia de otras malignidades, esto secundario a múltiples factores como lo son: la localización de dichos tumores, la edad del paciente y el crecimiento del tumor (1).

Actualmente, la clasificación de los tumores cerebrales más utilizada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3), la cual toma como base la histología y parámetros bioquímicos (1,2,3). Según dicha clasificación, los tumores cerebrales se pueden dividir según su célula de origen, siendo estos, los que se originan del neuroepitelio, nervios craneales y paraespinales, meninges y glía, al igual que los derivados de células hematopoyéticas y células germinales, selares y tumores metastáticos (2, 3).

### **Generalidades de los tumores cerebrales.**

Dentro de los tumores de SNC que tienen mayor prevalencia en edades pediátricas se pueden mencionar: el meduloblastoma, ependimoma, craneofaringioma, astrocitoma y meningioma (1,2,4).

El meduloblastoma es un tumor de origen embrionario, a nivel de fosa posterior, el cuál tiene una predominancia por el sexo masculino y es considerado el tumor cerebral maligno más común en niños de todas las edades (1, 2,3).

El ependimoma es el segundo tumor cerebral embrionario más común y el tercero más común de todos los tumores cerebrales en niños, siendo de origen neuroepitelial, se puede clasificar en diferentes grados y varía con respecto a la localización (1, 2). El craneofaringioma, es un tumor benigno de origen epitelial, representando alrededor del 5% - 10% de los tumores cerebrales. Su sitio anatómico es a nivel supraselar, siendo esto una característica importante para efectos secundarios por su cercanía con la hipófisis (1, 2).

Por otro lado, el astrocitoma forma parte de los gliomas de bajo grado, siendo el subtipo más común. Corresponde al 40% de los tumores de SNC, ubicándose en su mayoría a nivel de cerebelo, sin embargo, pueden estar en otros sitios anatómicos (1, 2).

Por último, el meningioma es un tumor raro en la población pediátrica, representando menos del 5 % de todos los tumores cerebrales infantiles (1,2,3).

### **Generalidades del tratamiento.**

En términos generales existen 3 tipos de modalidades terapéuticas oncológicas: cirugía, radioterapia y quimioterapia. Las cuales se pueden ofrecer de manera individual o en combinación. La intervención terapéutica que cada paciente requerirá depende del tipo de tumor diagnosticado, buscando lograr el mayor índice de remisión con la menor cantidad de secuelas a corto y largo plazo.

La neurocirugía es usualmente la primera intervención terapéutica; siendo ésta de suma importancia para el manejo de dichas patologías oncológicas. El principal objetivo quirúrgico es realizar una resección tumoral completa; de no ser posible, principalmente por localización de la lesión, se busca realizar una resección parcial o toma de biopsia diagnóstica (1, 2).

Al igual que la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia se han convertido en pilares fundamentales para el tratamiento oncológico; esto con el fin de mejorar la supervivencia de los pacientes. La terapia de elección varía según el tipo de tumor cerebral y el estadio clínico al momento del diagnóstico (1,2).

La radioterapia, es una modalidad terapéutica donde se utiliza radiación ionizante para producir un daño a nivel de ácido desoxirribonucleico (ADN), con el fin de producir liberación de radicales libres y provocar daño a nivel de la masa tumoral (2). Dicho tratamiento tiene el inconveniente de no solo producir lesión sobre el tejido diana, si no también, producir daño del tejido sano adyacente dando como resultado una mayor posibilidad de secuelas a corto y largo plazo (2).

La elección del tratamiento quimioterapéutico adecuado es aún más complejo ya que varía según el tipo de tumor, el grado de tumor residual, el grado de diseminación, entre otros (1,2). La quimioterapia se puede dar en diversos regímenes farmacológicos, con el fin de buscar mejorar el tiempo de supervivencia libre de tumor. Es importante resaltar que la quimioterapia se utiliza tanto como adyuvante a la radioterapia o como tratamiento de mantenimiento (1,2).

### **Efectos adversos**

Debido a los avances en los tratamientos oncológicos, se ha logrado un aumento en la supervivencia de los pacientes oncológicos. Sin embargo, eso implica que los pacientes sobrevivientes tienen mayor riesgo de efectos secundarios a corto, mediano y largo plazo.

Dentro de los efectos secundarios a largo plazo, se presentan afectación a nivel neurocognitivo, endocrino, vascular y riesgo aumentado de segunda malignidad (2,4,5,6). Se ha demostrado que para la edad de 45 años hasta un 90% de los

pacientes sobrevivientes de tumores tendrán enfermedades crónicas asociadas al tratamiento tumoral, siendo de las más comunes las patologías endocrinológicas (4).

Una de las razones por las cuales las endocrinopatías son más prevalentes, se debe a la localización de la lesión tumoral ya que en muchas ocasiones los tumores cerebrales se encuentran cercanos a estructuras endocrinológicas vitales, como el hipotálamo y la hipófisis; que son glándulas necesarias para un adecuado funcionamiento del sistema endocrino (5,6,7,8). Por lo tanto, estos tumores pueden provocar un daño directo sobre dichas estructuras, comprometiendo la funcionalidad de éstas (6). No obstante, las lesiones secundarias al tratamiento tumoral son de igual importancia en cuanto al riesgo de provocar secuelas a largo plazo.

Otros factores de riesgo para el desarrollo de secuelas endocrinológicas incluyen la dosis de radioterapia, quimioterapia adyuvante, edad al momento de inicio de la radioterapia y tiempo transcurrido desde la radiación. Esto se debe a que el riesgo de presentar secuelas aumenta conforme mayor sea la dosis de radioterapia recibida, menor sea la edad a la que se inicia la radioterapia y mayor tiempo transcurrido posterior a completar radiación (6, 8 -11).

Las lesiones por el procedimiento quirúrgico a nivel cerebral; se dan principalmente por lesión directa a estructuras vitales (6).

Aunque se considera que no existe una relación directa entre la quimioterapia y la aparición de endocrinopatías, se ha demostrado que el riesgo podría aumentar en los pacientes que recibieron quimioterapia como tratamiento adyuvante, en comparación con el paciente que recibió tratamiento único. Esto debido a que dicha terapia puede potenciar el efecto tóxico de otros tratamientos. De los fármacos quimioterapéuticos utilizados en tumores cerebrales, los agentes alcalinos son los más asociados a riesgo endocrinológico. (5 - 13).

Por otra parte, se ha demostrado que el tratamiento con radioterapia a nivel de SNC, sí aumenta el riesgo de desarrollar una endocrinopatía, principalmente si se produce un daño al eje hipotálamo hipofisario, dando como resultado un déficit hormonal central (5 -14). Esto debido al efecto citotóxico hacia el ADN de las células circundantes al campo tumoral (6). Estos efectos negativos de la radioterapia se pueden presentar desde meses hasta años posteriores a la radiación, dando inicialmente un descenso de la secreción hormonal y provocando posteriormente un déficit completo (6,7). Incluso, se ha reportado en literatura internacional que la prevalencia de endocrinopatías en pacientes que recibieron radioterapia durante la infancia es mayor si se compara con la población adulta (8.9).

Los ejes endocrinológicos que más se ven afectados son el eje de la hormona de crecimiento, eje tiroideo y eje gonadal, siendo mayormente afectados los pacientes que recibieron radioterapia a nivel craneal como parte de su tratamiento oncológico (6,8 -11).

El déficit de hormona de crecimiento es la anomalía endocrina más común posterior a la radiación, tanto en dosis bajas como altas de radioterapia (6,15 - 18).

A nivel tiroideo, se ha evidenciado que la presentación clínica más común es hipotiroidismo y que dicha alteración se puede presentar secundaria a la alteración del eje tiroideo a nivel central (hipotiroidismo central) o por alteración de la función de la glándula tiroidea (hipotiroidismo primario) (6, 7, 16 -19).

En cuanto al eje gonadal, su alteración puede presentarse clínicamente como pubertad precoz o hipogonadismo. Pacientes con dosis bajas de radioterapia pueden sufrir pubertad precoz, más aún si dicho tratamiento se recibió a temprana edad. Por otro lado, el hipogonadismo se ve más relacionado con tratamiento con

quimioterapia. Sin embargo, la radiación a hipotálamo – hipófisis podría provocar hipogonadismo secundario (6, 16 -18).

Lo mencionado en párrafos anteriores, resume el por qué es de gran importancia crear conciencia sobre las diversas repercusiones endocrinológicas que podrían desarrollar los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales. Más aún si la población estudiada es una población pediátrica, donde un diagnóstico endocrinológico tardío podría significar el compromiso de un desarrollo adecuado y esto a su vez repercutir negativamente en la calidad de vida (11, 13, 14).



## **JUSTIFICACIÓN**

A nivel mundial se ha creado mayor conciencia sobre las diferentes alteraciones endocrinológicas que pueden llegar a sufrir los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales, esto con el fin de crear manejos multidisciplinarios adecuados y poder brindar mejores protocolos de seguimiento a dicha población.

A nivel nacional y en nuestro centro específicamente, no existe a la fecha ningún estudio que evalúe la prevalencia de los efectos endocrinológicos secundarios a la terapia en tumores cerebrales.

La justificación de este protocolo se basa en la importancia de poder conocer cuáles son las repercusiones endocrinológicas más prevalentes asociadas al tratamiento; ya sea con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia a nivel de SNC en los pacientes con tumores cerebrales, con la finalidad de poder brindar un seguimiento adecuado, un diagnóstico oportuno, un tratamiento temprano para mejorar la calidad de vida de una población ya de base vulnerable. Un control endocrinológico adecuado desde edades tempranas no solo significa mejores condiciones clínicas durante la infancia, sino también, una mejor transición hacia la adolescencia y edad adulta.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir los principales efectos endocrinológicos que tienen los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales que recibieron tratamiento con radioterapia, quimioterapia y/o cirugía durante el periodo entre julio 2003 a julio 2018 en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a. Caracterizar a los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales que recibieron tratamiento en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” desde julio 2003 a julio 2018.
- b. Determinar la prevalencia de secuelas endocrinológicas de pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales que recibieron tratamiento en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” desde julio 2003 a julio 2018.
- c. Determinar cuál tratamiento es el que más se relaciona con secuelas endocrinológicas en pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales que recibieron tratamiento en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” desde julio 2003 a julio 2018.
- d. Determinar las diferencias epidemiológicas y clínicas de los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales con secuelas endocrinológicas versus los pacientes sobrevivientes sin secuelas endocrinológicas.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio.**

Estudio observacional retrospectivo descriptivo, donde se revisaron expedientes clínicos de los pacientes sobrevivientes con diagnóstico de tumor cerebral atendidos en el HNN y que recibieron tratamiento con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia durante el periodo de julio 2003 a julio 2018. Se utilizó como base los registros del Servicio de Bioestadística del HNN por medio de los cuales se obtuvo la lista de pacientes con diagnóstico de tumor cerebral.

Se recogieron datos demográficos como sexo, edad y provincia de residencia. Además, se recolectaron los diagnósticos histológicos de los tumores, sitios anatómicos del tumor, edad de diagnóstico, edad de inicio del tratamiento oncológico, tipo de tratamiento oncológico recibido, la presencia o no de efectos adversos endocrinológicos, tiempo transcurrido al diagnóstico de la endocrinopatía, control hormonal, antropometría, y necesidad o no de tener tratamiento endocrinológico.

Se definió efecto secundario endocrinológico como: la presencia de alguna alteración a nivel de algún eje hormonal, documentado por medio del cuadro clínico sugestivo y/o alteración de niveles hormonales.

Se recolectó información de los siguientes 3 ejes endocrinológicos: tiroideo, crecimiento y gonadal y se agruparon los efectos adversos endocrinológicos de acuerdo con el eje hormonal afectado.

Se enlistaron los efectos endocrinológicos como: **alteración de la talla** (baja talla patológica), **alteración de la función tiroidea** (hipotiroidismo o hipertiroidismo) y **alteración a nivel gonadal** (pubertad precoz o hipogonadismo).

Se valoró estado nutricional de cada paciente durante su control en el HNN y se clasificó en: eutrofia, desnutrición, sobrepeso y obesidad, según lo descrito en el expediente de cada paciente.

Un paciente pudo haber recibido terapia única o combinada como tratamiento del tumor cerebral. Un paciente puede haber presentado más de una secuela endocrinológica. Un paciente puede tener o no tener tratamiento de reemplazo hormonal de haber presentado alguna endocrinopatía.

#### **Población del estudio.**

Inicialmente se revisó la lista de todos los pacientes con diagnóstico de tumor cerebral que recibieron tratamiento con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia en el Hospital Nacional de Niños durante el periodo de análisis. De esta población se excluyeron los pacientes que no cumplían los requisitos para ser parte del estudio, con el fin, de obtener la población sobreviviente total de tumores cerebrales y así poder identificar cuáles de ellos han presentado efectos secundarios endocrinológicos como consecuencia del tratamiento oncológico recibido.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Todo paciente con edades entre 1 año a 25 años, vivos de cualquier etnia que tenga diagnóstico de tumores cerebrales que recibieron tratamiento para dicha patología y que estuvieran o estén en control en el Hospital Nacional de Niños.
2. Rango de edad entre 1año – 25 años
3. Género: femenino y masculino
4. Etnia: cualquier etnia
5. Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: niños
6. Pruebas de laboratorio y gabinete (recopiladas del expediente): Glicemia, perfil de lípidos, hemograma, cortisol, perfil hormonal, marcadores tumorales, toma de presión arterial, antropometría (peso/talla/IMC).
7. Otros: pacientes que recibieron como parte de su terapia cirugía, radiación o quimioterapia para su patología a nivel de sistema nervioso central.
8. Pacientes ya pueden haber sido dados de alta del Hospital Nacional de Niños.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Pacientes que hayan fallecido.
2. No hay al menos 70% de sus datos en el expediente.
3. Expedientes extraviados o no accesibles.
4. Pacientes que no tengan en su expediente al menos una toma de medidas antropométricas.

5. En este estudio no se incluirán tumores cerebrales de tipo hematopoyético, tumores a nivel de médula espinal, tumores metastásicos y tumores no clasificables.

## ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó la revisión de expedientes clínicos, registros de laboratorio y gabinete de todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión para una muestra total de 68 pacientes. Se excluyeron 235 pacientes con base en alguno de los criterios de exclusión establecidos. Los dos principales factores de exclusión fueron: expedientes clínicos incompletos y pacientes fallecidos al momento de la revisión del expediente.

Se utilizó una hoja de recolección de datos física y se digitalizó en una base de datos con el programa Epi Data versión 3.1. Posteriormente se realizó un análisis estadístico con los programas de cómputo: Stata versión 14 y Excel 2019. Se utilizaron medidas de tendencia central. Los métodos estadísticos aplicados fueron: tablas de frecuencias simples y/o asociación, valores promedio, mínimos, máximos, valores observados y porcentajes, se obtuvo razón de probabilidad (OR), intervalo de confianza (IC) y valor  $-p$  ( $p$ ) de los grupos de variables que permitían realizar dichas ecuaciones estadísticas. En muchos casos se dejaron los valores absolutos y los relativos para contextualizar más la información.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del HNN en la sesión número CEC-HNN-036-2019. El número de protocolo asignado fue: CEC-HNN-026-2019, (se adjunta nota de aprobación, COM-I: Anexo 1). Se respetaron los principios de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia; los mismos se detallan a continuación.

### **Principio de autonomía**

El principio de autonomía representa el derecho de cada persona de tomar sus propias decisiones y tener conocimiento de aquellas condiciones o normas que lo rijan o le involucren o puedan afectar de alguna forma. Este principio es respetado desde el punto de vista médico y, para ello el principal instrumento es el consentimiento informado que representa la voluntad del paciente y asegura que se informe de los procedimientos médicos de los cuales será parte y tenga el derecho de acuerdo con sus valores, principios y creencias, tomar decisiones al respecto. Este estudio al ser de carácter retrospectivo y observacional no requiere la presencia de un consentimiento informado, no involucra de forma directa al paciente y no se verá afectado de ninguna forma su principio de autonomía.

### **Principio de justicia**

Este principio establece la necesidad de un trato con igualdad hacia todas las personas, sin que condiciones como sexo, etnia, religión, edad, condición social ó cualquier otro lo coloque en una posición de desigualdad, afecten o influyan a la hora



de brindarles oportunidades o alternativas. El presente trabajo respeta este principio, tomando en cuenta a la población total con la patología en estudio que haya recibido el tratamiento indicado en el periodo establecido, sin ningún tipo de exclusión.

### **Principio de beneficencia**

El principio de beneficencia plantea el deber de procurar el beneficio de los individuos en todo lo amplio del concepto, realizando acciones sin prejuicios de por medio, en miras de su bienestar o procura de mejores condiciones. Al analizar la epidemiología de la población establecida en este trabajo, se pretende poder encontrar condiciones que permitan realizar acciones en busca de beneficios futuros para los pacientes pediátricos con enfermedad oncológica, así como brindar una ayuda a posibles trabajos futuros.

### **Principio de no maleficencia**

Es el deber de abstenerse de forma rotunda de realizar cualquier acción que pueda representar un daño, perjuicio o poner en riesgo a otras personas. El estudio que se pretende realizar no pone en ningún riesgo a los participantes ni los perjudica, el objetivo es todo lo contrario. No se realizará ninguna intervención que pueda representar amenaza alguna a este principio

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos adicionales para la institución Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) ni para el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” dado que consistía únicamente en una revisión de expedientes clínicos y registros de laboratorio y gabinete. Los gastos de papelería, impresión, así como los de presentación de resultados fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

## RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de un total de 303 pacientes, para un total de 68 pacientes incluidos. De los 235 excluidos, 162 pacientes ya habían fallecido para el momento de revisar el expediente clínico; 53 pacientes tenían expedientes incompletos con ausencia de más del 50% de las variables a recolectar, dentro de los pacientes excluidos 1 paciente recibió el tratamiento inicial en Nicaragua; 20 pacientes tenían un diagnóstico diferente al de tumor cerebral, por ejemplo: tumor en médula espinal, epilepsia o hidrocefalia.

La muestra final de pacientes incluidos fue de 68 pacientes (n=68).

### 1. CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO

La población en estudio consta de 68 pacientes con diagnóstico de tumor cerebral que recibieron tratamiento con cirugía, quimioterapia y/o radioterapia que fueron atendidos en el HNN durante el periodo de tiempo establecido y que cumplieron los criterios de inclusión.

#### 1.1 Características de los pacientes de acuerdo con sexo y edad

El 58.8% de los pacientes (40 pacientes) con diagnóstico de tumor cerebral que recibieron tratamiento con cirugía, quimioterapia y/o radioterapia fueron hombres y 42% mujeres. La edad media de la primera consulta por sintomatología neurológica fue de 6,5 años (rango 1 -14 años), la edad media de diagnóstico del tumor cerebral fue 6,7 años (rango 1 -14 años). (Tabla 1).

#### 1.1. Provincia de residencia

El 70.5% (48/68) de los pacientes reclutados residen en el Valle Central, siendo San José la provincia con mayor número de pacientes diagnosticados con tumor cerebral

(44.1%). Tanto Cartago como Heredia fueron las provincias con menor número de pacientes, para un 4.4% (3/68) para cada una de las provincias. (Tabla 1).

## **2. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DEL TUMOR Y LOCALIZACIÓN**

Del total de pacientes con diagnóstico de tumor cerebral que fueron incluidos en el estudio, el 51.5% (35) tenían como diagnóstico histológico tumoral meduloblastoma. En segundo lugar, se encuentra el ependimoma con 20.6% (14 pacientes) y en tercero, el astrocitoma con 13.2% (9 pacientes). Se encontraron 6 pacientes (8.8%) dentro de la categoría “otro”. Cabe mencionar que dentro de la categoría “otros” se documentaron los siguientes diagnósticos histológicos: 2 pacientes con diagnóstico de germinoma, un paciente con xantoastrocitoma, un paciente con glioblastoma, un paciente con tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial y un paciente con glioma del nervio óptico. (Tabla 1).

Es de suma importancia aclarar que en este trabajo no se recolectaron pacientes con los siguientes diagnósticos tumorales: craneofaringioma, meningioma y oligodendroglioma, ya que, en la mayoría de los casos, para el tiempo establecido, tenían menos del 70% de la información necesaria para ser incluido en el estudio y/o los pacientes con dichos tumores ya habían fallecidos.

Con respecto a la localización, el 77.9% (53/68) de los tumores se localizaron a nivel de fosa posterior, 11.8% a nivel de fosa media y 10.3% en fosa anterior. (Tabla 1).

## **3. MODALIDAD DE TRATAMIENTO.**

### 3.1 Tratamiento único o combinado.

Inicialmente se clasificó la población de acuerdo con el tratamiento oncológico recibido en las siguientes categorías: tratamiento único o tratamiento combinado. Del total de pacientes (n=68), 60 pacientes (88.2%) recibieron la modalidad de

tratamiento combinado. (Tabla 1). La categoría de tratamiento único hace referencia a haber recibido únicamente un tipo de modalidad terapéutica para el tumor cerebral: cirugía, quimioterapia o radioterapia. Por otro lado, la categoría de tratamiento combinado hace referencia a haber recibido más de una modalidad terapéutica durante el tratamiento oncológico; se manejaron las siguientes subcategorías para dicha categoría: quimioterapia más radioterapia; quimioterapia más cirugía; radioterapia más cirugía y por último las tres modalidades terapéuticas juntas: cirugía más radioterapia más quimioterapia.

### 3.2. Tratamiento por tumor.

Posteriormente se analizó el tratamiento recibido según la histología tumoral de una forma general; esto significa que se valoró cuántos pacientes recibieron radioterapia, quimioterapia o cirugía de una forma independiente al protocolo de tratamiento recibido (único o combinado). Según la histología tumoral, de los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma, el 100% recibió tratamiento con cirugía, radioterapia y quimioterapia. En el caso de los ependimomas el 100% recibió radioterapia y cirugía, y un 85.7% recibió quimioterapia; lo que traduce que solo dos pacientes no recibieron quimioterapia como parte del tratamiento. Para los pacientes con astrocitoma, 7 (77.7%) de los pacientes recibió cirugía (5 pacientes con tratamiento único y 3 con tratamiento combinado dentro de los cuales se incluye la cirugía como parte del manejo terapéutico), 2 (22.2%) pacientes recibieron radioterapia y 3 (33.3%) pacientes recibieron quimioterapia, por lo tanto, la modalidad terapéutica principal para el manejo del astrocitoma fue la cirugía. En los pacientes con diagnóstico de glioma de alto grado, 3 pacientes (75.5%) recibieron quimioterapia, radioterapia y cirugía y solo un paciente recibió cirugía como tratamiento único. Por último, para la categoría “otro”, tres pacientes (50%) recibieron cirugía como parte del tratamiento oncológico (3/6 pacientes). (Tabla 2).

#### **4. EFECTOS SECUNDARIOS ENDOCRINOLÓGICOS A LARGO PLAZO.**

Los efectos endocrinológicos secundarios fueron catalogados según los ejes hormonales afectados: eje de hormona tiroideo, eje de hormona de crecimiento y eje de hormonas gonadales.

Del total de pacientes incluidos el 41.2% (28/68) de los pacientes presentaron una o más endocrinopatías como efecto secundario de su tratamiento oncológico. (Tabla 3)

De los 68 pacientes reclutados (n= 100%), 20 pacientes (29.4%) presentaron alteración del eje tiroideo, 12 pacientes (17.6%) tuvieron alteración de la hormona de crecimiento y 9 pacientes (13.2%) alteración a nivel gonadal. Cabe mencionar que un mismo paciente puede haber presentado uno o varios ejes endocrinológicos afectados a la vez. (Tabla 3)

Con respecto al eje tiroideo, de los 20 pacientes afectados, el 100% presentó hipotiroidismo. En el caso de la hormona de crecimiento, de los 12 pacientes reportados con afectación de la talla, el 100% presentó baja talla patológica. Por último, de los 9 pacientes con alteración del eje gonadal, 5/9 pacientes presentaron hipogonadismo (55.5%) y 4/9 (44.4%) presentaron pubertad precoz. (Tabla 3).

##### 4.1 Efectos secundarios endocrinológicos combinados

De los 20 pacientes con alteración tiroidea, 10 presentaron compromiso tiroideo exclusivo, 8 pacientes presentaron dos ejes afectados y 2 pacientes presentaron los 3 ejes afectados.

Del eje de la hormona de crecimiento, de los 12 pacientes totales, 3 presentaron alteración única y los 9 restantes presentaron dos o más ejes alterados.

Mientras tanto, de los 9 pacientes que tuvieron alteración a nivel gonadal, 4 presentaban compromiso único y los 5 restantes se relacionaron con otro eje hormonal afectado. (Tabla 3)

En conclusión, el 39.3% de los pacientes con alteración endocrinológica reportada (11/28) presentaban dos o más ejes afectados, siendo la combinación más prevalente el eje tiroideo junto al eje de la hormona de crecimiento (6 pacientes), seguido de eje tiroideo con eje gonadal (2 pacientes) y solo un paciente con afectación de la hormona de crecimiento y eje gonadal. Además, dos pacientes se les diagnóstico los 3 ejes endocrinológicos afectados. (Tabla 4).

#### 4.2. Efectos secundarios endocrinológicos según tipo de tumor.

Si valoramos los efectos secundarios endocrinológicos por tumor, del total de los pacientes que si presentaron alguna endocrinopatía (28 pacientes), se puede observar que del grupo de pacientes que desarrolló hipotiroidismo (20 pacientes), 18 pacientes corresponden al diagnóstico histológico de meduloblastoma (90%), un paciente a glioma de alto grado y uno paciente corresponde a la categoría “otro”, el cual corresponde a germinoma (5.5% respectivamente). De los diagnosticados con baja talla patológica (n=12), 9 pacientes corresponden a meduloblastoma (75%), un paciente corresponde a un astrocitoma y 2 pertenecen a la categoría “otro”. Por último; en la alteración en el eje gonadal, específicamente a nivel de hipogonadismo (n=5), 4 pacientes corresponden a meduloblastoma (80%) y uno pertenece a la categoría “otro”; para pubertad precoz (n=4), 2 pacientes corresponden a ependimoma (50%), uno a astrocitoma y uno a glioma de alto grado (25% cada uno). (Tabla 5).

#### 4.3. Riesgo de endocrinopatía según el tipo de tratamiento recibido.

Se buscó correlacionar las diferentes modalidades de tratamiento oncológico y la presencia o no de alguna endocrinopatía. Esto con el fin de valorar de una forma más objetiva, si alguna modalidad terapéutica confiere un mayor riesgo de efectos secundarios.

De los pacientes que recibieron exclusivamente quimioterapia o radioterapia como tratamiento oncológico, no se presentaron endocrinopatías (1 paciente respectivamente), sin embargo, no fue posible calcular el OR para dicha relación, ya que la muestra de pacientes no permitió dicho cálculo. (Tabla 6).

De la misma manera, los pacientes que recibieron tratamiento combinado de la siguiente forma: quimioterapia más cirugía y radioterapia más cirugía, no fue posible calcular el OR para correlacionar tratamiento/endocrinopatía, ya que el tamaño de la muestra no lo permitió. (Tabla 6).

Mientras tanto, del total de pacientes que recibieron cirugía como tratamiento oncológico único ( $n=6$ ), el 83.3% no desarrolló endocrinopatía (5/6 pacientes), obteniendo un OR de 0.2 (95% IC, 0.1 a 2.5) y una  $p$  de 0.2. De acuerdo con los datos obtenidos, el recibir tratamiento único con cirugía, no impresiona que confiera un riesgo mayor de desarrollar alguna endocrinopatía; sin embargo, estos valores no se pueden considerar estadísticamente significativos. (Tabla 6).

En el caso de los pacientes que recibieron tratamiento combinado triple (cirugía más quimioterapia más radioterapia), el 45.5% si desarrolló alguna endocrinopatía como efecto secundario a largo plazo (25/55 pacientes); se obtuvo un OR de 2.7 (95% IC, 0.6 a 17.2) y una  $p$  de 0.14. Según dichos resultados, impresiona que, el haber recibido terapia triple combinada confiere un mayor riesgo de desarrollar alguna endocrinopatía. No obstante, por el tipo de muestra obtenida, los resultados encontrados no se pueden considerar estadísticamente significativos. (Tabla 6).



#### 4.4. Riesgo de endocrinopatía según histología del tumor cerebral.

Se buscó correlacionar la histología del tumor cerebral y la presencia o no de alguna endocrinopatía a largo plazo. Dicha correlación se hizo con la finalidad de valorar si alguna histología tumoral en particular confiere un mayor riesgo de presentar efectos secundarios endocrinológicos.

De los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma ( $n=35$ ), un 60% sí presentó alguna endocrinopatía secundaria al tratamiento oncológico recibido (21/35 paciente). Se obtuvo un OR de 5.6 (95% IC, 1.7 a 19.1) y una  $p$  de 0.001. De este modo, de acuerdo con los datos obtenidos, el meduloblastoma confiere hasta 6 veces más riesgo de desarrollar alguna endocrinopatía, siendo esto; un valor estadísticamente significativo. (Tabla 7).

Para los pacientes con diagnóstico de astrocitoma ( $n=9$ ) y ependimoma ( $n=14$ ), un 88.8% y un 85.7%, respectivamente, no desarrolló endocrinopatía secundaria. Para cada tipo de tumor, se calcularon los siguientes datos: para el astrocitoma se obtuvo un OR de 0.14 (95% IC, 0.01 a 1.25) y una  $p$  de 0.04 y para el ependimoma un OR de 0.17 (95% IC, 0.18 a 0.94) y una  $p$  de 0.02. De acuerdo con dichos resultados, que podría considerar que tanto el astrocitoma como el ependimoma no representan un mayor riesgo de asociar alguna endocrinopatía secundaria, siendo estos valores estadísticamente significativos. (Tabla 7).

Por otro parte, los pacientes con diagnóstico de glioma de alto grado ( $n=4$ ) y “otros” ( $n=6$ ), se obtuvo: un OR de 1.5 (95% IC, 0.09 a 21.23) con una  $p$  de 0.71 y un OR de 0.7 (95% IC, 0.59 a 5.29) y una  $p$  de 0.71 respectivamente. Por lo que, de acuerdo con los datos obtenidos, no se podría considerar que el glioma de alto grado represente un riesgo aumentado de desarrollar alguna endocrinopatía; ya que los valores no son estadísticamente significativos. (Tabla 7).

Con respecto a la comparación de la localización con el riesgo de desarrollar alguna endocrinopatía. Se compararon la localización anterior, media y posterior. Evaluando los tumores cerebrales de localización posterior ( $n=53$ ), un 43.4% desarrollaron endocrinopatía a largo plazo (23/53; los que presentaban localización media, un 37.5% desarrolló endocrinopatía (3/8); y en el caso de los tumores ubicados en fosa anterior un 28.6% (2/7) desarrolló alguna endocrinopatía. Al respecto se obtuvieron los siguientes datos estadísticos: un OR de 1.5 (95% IC, 0.4 a 6.5) con una  $p$  de 0.48; un OR de 0.84 (95% IC, 0.12 a 4.8) y una  $p$  de 0.82 y un OR de 0.5 (95% IC, 0.48 a 3.64) y una  $p$  de 0.47 respectivamente para cada localización. En tal sentido, de acuerdo con los datos descritos, se podría considerar que presentar un tumor a nivel de fosa posterior, confiere un riesgo mayor de desarrollar alguna endocrinopatía. Sin embargo, estos resultados no son estadísticamente significativos. (Tabla 7).

## **5. MÉTODO UTILIZADO PARA EL DIAGNÓSTICO DE UNA ENDOCRINOPATÍA.**

Para realizar el diagnóstico de endocrinopatía secundaria al tratamiento oncológico, se analizó cuál fue el método utilizado para diagnosticar dichos efectos secundarios. De los 28 pacientes que presentaron endocrinopatías, 15 pacientes (53.0%) se les diagnosticó por alteración de los perfiles hormonales, 4 pacientes (14.3%) por presentar sintomatología clínica sugestiva y 9 pacientes (32.0%) por presentar clínica sugestiva y alteración de los perfiles hormonales a la vez. (Tabla 1).

## **6. TIEMPO DESDE EL INICIO DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO HASTA LA ENDOCRINOPATÍA.**

### 6.1. Tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y el diagnóstico endocrinológico.

Una vez diagnosticada la alteración de algún eje hormonal, se valoró cuál fue el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento oncológico hasta diagnóstico endocrinológico (Tabla 8).

Del total de pacientes que si presentaron alteración endocrinológica (n=28), se dividieron en tres categorías según el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento oncológico hasta el momento del diagnóstico de dichos efectos secundarios. En el primer grupo se incluyeron los pacientes con un tiempo transcurrido de menos de 3 años de iniciado el tratamiento oncológico; un segundo grupo que comprende un periodo de tiempo de 3 a los 5 años; y finalmente un tercer grupo de pacientes con más de 5 años de iniciado el tratamiento.

Un 28.6% (8/28) pacientes pertenecían al primer grupo, un 28.6% al segundo grupo (8/28 pacientes) y un 42.9% (12/28 pacientes) para el tercer grupo (Tabla 8).

#### 6.2. Tiempo transcurrido según histología tumoral.

Se valoró cuál fue el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento oncológico hasta el diagnóstico de alguna endocrinopatía según la histología tumoral.

De los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma que sí desarrollaron endocrinopatía (n=21), 6 pacientes (28.6%) tuvieron el diagnóstico endocrinológico en menos de 3 años de haber iniciado el tratamiento oncológico, 6 pacientes (28.6%) lo presentaron entre los 3 a 5 años y 9 pacientes (42.9%) se presentaron en un tiempo mayor de 5 años. (Tabla 9).

De los pacientes con diagnóstico de ependimoma que sí desarrollaron endocrinopatía (n=2), ambos pacientes (100.0%) se les diagnosticó entre los 3 a 5 años posterior al inicio del tratamiento tumoral. (Tabla 9).

Con respecto a los pacientes de la categoría “otro” que sí desarrollaron endocrinopatía (n=2), ambos pacientes (100.0%) se les diagnosticó con un tiempo mayor a 5 años posterior al inicio del tratamiento tumoral. (Tabla 9).

Por último, solo hubo un paciente (100%) con diagnóstico de astrocitoma que si desarrolló alteración endocrina, el cuál presentó el cuadro clínico en un tiempo menor de 3 años posterior al inicio del tratamiento tumoral. (Tabla 9).

## **7. TRATAMIENTO PARA ENDOCRINOPATIA.**

De los pacientes que sí presentaron endocrinopatía, se valoró cuántos de éstos están recibieron terapia de reemplazo hormonal.

De los pacientes que se diagnosticaron con hipotiroidismo (n=20), el 95% de los pacientes está recibiendo terapia de reemplazo hormonal (19/20 pacientes). (Tabla 10)

Para baja talla patológica (n=12), el 50% está recibiendo terapia de reemplazo hormonal y el otro 50% tiene un manejo expectante. (Tabla 10)

Con respecto al eje gonadal de los diagnosticados de hipogonadismo (n=5), el 60% está recibiendo terapia de reemplazo hormonal (3/5 pacientes) y de los diagnosticados con pubertad precoz, un 75% no está recibiendo terapia de reemplazo (3/4). (Tabla 10)

## **8. ESTADO NUTRICIONAL POSTERIOR AL INICIO DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.**

Se valoró cuál fue el estado nutricional de los pacientes ingresados en el estudio (n=68) una vez iniciado del tratamiento oncológico.

Se realizaron dos categorías según el tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento oncológico; el primer grupo corresponde a los 3 años de haberse iniciado el manejo oncológico y el segundo grupo a los 5 años. Para éstas dos categorías, los pacientes se agruparon según el estado nutricional reportado en el expediente clínico en: eutrofia, desnutrición, sobrepeso, obesidad.

#### 8.1. Estado nutricional a los 3 años de iniciado el tratamiento oncológico.

Transcurridos 3 años desde el diagnóstico tumoral el 72.1% de los pacientes se catalogaron como eutrofia (49 pacientes), el 22.1% como desnutrición (15 pacientes), el 2.9% como sobrepeso (2 pacientes) y el 2.9% de los pacientes como obesidad (2 pacientes). (Tabla11).

#### 8.2. Estado nutricional a los 5 años de iniciado el tratamiento oncológico.

Posterior a 5 años el 61.8% de los pacientes se catalogaron como eutrofia (42 pacientes), el 30.9 % como desnutrición (21 pacientes), el 4.4% como sobrepeso (3 pacientes), el 2.9% como obesidad (2 pacientes). (Tabla11).

## DISCUSIÓN

La población estudiada representa una pequeña muestra del total de pacientes con diagnóstico de tumor cerebral que recibieron tratamiento oncológico y fueron atendidos en el HNN dentro de un rango de tiempo estipulado. Lo anterior se debe a que una gran parte de los pacientes con dicho diagnóstico ya habían fallecido a la hora de recolectar la información necesaria o no se contaba con la información necesaria para incluir al paciente en el estudio, dando como resultado una reducción significativa de la muestra inicial.

De este estudio se extrae que la población masculina (58.8%) fue más prevalente (41.2%); dichos resultados son similares a los obtenidos en el estudio realizado por Heo et al, cual documenta que el sexo de mayor prevalencia fue el masculino. Aunado a esto, se sabe que la población masculina es más comúnmente afectada por malignidades durante la edad pediátrica sin discriminar el tipo de malignidad (21). Según Crawford et al, características como el sexo no representan una predisposición establecida para el desarrollo de un tumor a nivel de SNC, sin embargo, esto podría variar según la histología tumoral; tomando como ejemplo los tumores de origen germinal, los cuáles son más comunes en los hombres.

Por edad agrupada, la mayoría de los pacientes se encontraban entre el rango de edad de 1 a 14 años con una edad media al momento del diagnóstico de tumoral de 6.7 años. Udaka et al; reportan que para los tumores cerebrales localizados a nivel supratentorial la edad de diagnóstico ronda los 3 años, con un segundo pico a los 10 años y para los tumores infratentoriales el rango de edad de diagnóstico fue de 4 -10 años; comparable con nuestros hallazgos. Esto se podría justificar de la siguiente forma: el tumor que se presentó con mayor frecuencia fue el meduloblastoma (35/68 pacientes), el cual concuerda con una localización infratentorial. Así mismo, si lo

relacionamos con la localización tumoral, el 77.9% de los tumores se localizó a nivel de fosa posterior, siendo ésta una localización infratentorial.

Con respecto a la distribución geográfica, se observa que el Valle Central presenta el mayor número de pacientes en nuestro estudio. De las zonas costeras, Puntarenas fue la provincia con mayor número de pacientes incluidos en el estudio. Se debe aclarar que los datos anteriores para distribución geográfica representan únicamente información descriptiva. Estos valores pueden estar sesgados; por lo tanto no necesariamente reflejan las provincias en que hay más enfermos con patología oncológica cerebral pediátrica, ya que por el tipo de estudio se tuvo que excluir un número considerable de pacientes.

Según el diagnóstico histológico de los tumores cerebrales, se obtuvo como principal tumor el meduloblastoma 51.5% (35 pacientes), seguido del ependimoma 20.6% (14 pacientes) y en tercer lugar el astrocitoma 13.2% (9 pacientes).

Si se compara con la literatura internacional, dichos datos concuerdan con los mencionados por Udaka et al (1) y por Crawford et al (2) donde se menciona que el meduloblastoma es el tumor cerebral maligno más común de la población pediátrica en todas las edades, siendo incluso el 20% del total de todos los tumores cerebrales (22).

Para nuestra población, el ependimoma fue el segundo tumor más prevalente, similar a lo reportado por Crawford et al (2) donde se menciona que dicha histología es la segunda más común de las de origen embrionario.

El tercer tumor más prevalente fue el astrocitoma. Sin embargo, esto difiere de lo reportado a nivel internacional. Para ejemplificarlo, se puede citar lo expuesto por Udaka et al donde se hace referencia al astrocitoma y sus subcategorías, como el

segundo tumor cerebral más común, con una prevalencia cercana al 40% de los tumores a nivel de SNC en pacientes menores de 18 años (1, 22).

Cabe mencionar, que dentro de los tumores cerebrales que no se lograron recolectar datos y que pudieron haber significado un gran aporte al estudio se encuentra el craneofaringioma, el cual a pesar de ser un tumor de SNC infrecuente en la población pediátrica (5-10%), es de los tipos tumorales que más endocrinopatías llegan a asociar, esto principalmente por su localización a nivel supraselar (1,2).

Según la localización tumoral, el 77.9% (53/68) se localizaron a nivel de la fosa posterior, 11.8% a nivel de fosa media y 10.3% en fosa anterior. Estos datos se asemejan a los obtenidos por Udaka et al (1) y por Crawford et al (2) los cuales reportaron una mayor prevalencia de tumores de fosa posterior.

El protocolo de manejo terapéutico al cuál se somete cada paciente varía según el tumor cerebral diagnosticado, su grado histológico, su localización, el tamaño, entre otros aspectos, por lo tanto, no todos los pacientes con un tumor de SNC van a recibir la misma modalidad terapéutica (1,2,3,22). A pesar de lo dicho anteriormente, terapias como la cirugía y la radioterapia se implementan en la mayoría de los pacientes con patología oncológica intracraneal.

Según los datos obtenidos en el estudio, con respecto al tratamiento recibido para los diversos tipos de tumores cerebrales, el 60% de los pacientes recibió terapia combinada para el manejo de su patología oncológica, dicha terapia incluye las tres modalidades de manejo (quimioterapia, cirugía y radioterapia). Estos resultados concuerdan con lo reportado en la literatura, donde en la mayoría de los casos, el manejo oncológico se realiza con las tres modalidades terapéuticas (1,2,22).



En general, del total de pacientes (n=68): 63 pacientes recibieron cirugía; 59 pacientes recibieron radioterapia y 58 recibieron quimioterapia, esto independientemente de si recibieron terapia combinada o única.

Si se relaciona el tratamiento con el tumor más prevalentes en el estudio, todos los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma recibieron tratamiento triple, siendo similar a lo reportado por Heo et al (20) y Eaton et al (23).

Enfocándonos en las secuelas a largo plazo, un 41.2% de los pacientes analizados presentaron algún efecto endocrinológico secundario al tratamiento oncológico recibido (28/68 pacientes). Este resultado es similar a los reportado en otros estudios, por ejemplo: Gleeson et al reporta que en su población reclutada hasta un 43% de los pacientes sufrió al menos una endocrinopatía a largo plazo (11). Similares resultados se observan en el estudio realizado por Clement et al, donde se obtuvo que al menos un 24.8% de los pacientes sobrevivientes se les diagnosticó con alguna alteración endocrinológica (17).

En nuestra población, de los 28 pacientes que desarrollaron alguna endocrinopatía, el hipotiroidismo fue el principal diagnóstico (20 pacientes), seguido de baja talla patológica (12 pacientes), en tercer lugar, hipogonadismo (5 pacientes) y por último pubertad precoz (4 pacientes).

Nuestros resultados difieren de lo reportado en otras literaturas debido a que la principal alteración endocrinológica posterior al tratamiento por tumor cerebral suele ser la alteración del eje de la hormona de crecimiento, seguida del hipotiroidismo y por último el eje gonadal. Howell et al hace referencia a el eje de la hormona de crecimiento como la principal secuela endocrinológica presentada en los pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia para el manejo del tumor cerebral (6), Además, refiere que cuando se presentan más de una endocrinopatía, la primera en

identificarse es la alteración en la hormona de crecimiento, seguida de alteración en el eje tiroideo (6).

Si revisamos literatura que haga referencia a tumores cerebrales que estén fuera del eje supraselar como el investigado por Clement et al, el cuál realiza un estudio donde se excluyen tumores como craneofaringioma y tumores de hipófisis; se sigue reportando que el principal eje endocrino afectado es el de la hormona de crecimiento con un 12.5%, seguido de pubertad precoz (12.2%) y por último la afectación del eje tiroideo (9.2% a nivel central y 5.8% primario) (17).

En nuestra población la baja talla patológica secundaria a déficit hormonal no representó la principal endocrinopatía diagnosticada. Se podría considerar que estos hallazgos están relacionados a un subdiagnóstico y no a una baja prevalencia. Más aún, si se toma en cuenta que durante el periodo evaluado se dio un subregistro de la variable talla. Por lo que se debería considerar la posibilidad de un mayor número de pacientes con baja talla patológica de los diagnosticados actualmente.

En este mismo contexto, a la hora de realizar el control hormonal sanguíneo, una menor cantidad de pacientes se les controló el eje de la hormona de crecimiento; en contraste con el perfil tiroideo, el cuál, en su gran mayoría, se solicitaba casi que de forma rutinaria. Aslan et al sugiere que dar un diagnóstico adecuado de déficit de hormona de crecimiento podría significar un reto clínico importante. Esto debido a que, en muchas ocasiones, los valores de la hormona de crecimiento pueden estar en rangos normales a pesar de existir un déficit hormonal verdadero.

Cabe mencionar, que de los pacientes diagnosticados con hipotiroidismo, a la gran mayoría, no se les realizó una adecuada diferenciación de donde se presentó el déficit hormonal. Por consiguiente, toda alteración tiroidea se catalogó como una misma entidad y no dividió entre un hipotiroidismo de origen central (alteración

hipofisaria) o uno primario (alteración de la glándula tiroidea). Esto representa una de las mayores limitantes para realizar una adecuada comparación con la literatura internacional, donde si se especifica el origen del hipotiroidismo.

El tomar a la patología tiroidea como una sola entidad, sin importar su origen, podría traducirse en un aumento de su prevalencia. Esto podría justificar el resultado obtenido en nuestro estudio donde se catalogó al hipotiroidismo como la principal endocrinopatía diagnosticada.

Otra razón que puede explicar la mayor prevalencia de patología tiroidea es que a un número importante de pacientes se les realizó perfil tiroideo temprano. Esto permitió que a varios pacientes se les diagnosticara hipotiroidismo aún cuando el paciente estaba asintomático. Dicha información concuerda con lo demostrado por Lawson et al, donde se hace referencia al hipotiroidismo como la principal endocrinopatía diagnosticada. Dando como principal justificante de dicho resultado el manejo clínico multidisciplinario entre oncólogos y endocrinólogos, permitiendo con esto un seguimiento estrecho de los pacientes y un diagnóstico más temprano incluso antes de desarrollar sintomatología.

Con respecto al eje gonadal, en nuestra población hubo un mayor número de pacientes diagnósticos con hipogonadismo (5 pacientes) en comparación a pubertad precoz (4 pacientes).

Al contrario de lo obtenido en nuestro estudio, donde el hipogonadismo se reportó como principal alteración del eje gonadal, Lawson et al menciona que la prevalencia de hipogonadismo (27.0%) es menor que la de pubertad precoz (31.0%). Del mismo modo, Clement et al hace referencia a que la prevalencia del hipogonadismo hipogonadotrófico fue de 4.2% (por alteración del eje hipotálamo-hipofisario), 4.0%

para hipogonadismo hipergonadotrófico (alteración a nivel gonadal) y un 12.2% para pubertad precoz.

Esta diferencia de resultados, podría fundamentarse con lo descrito por Gleeson et al donde se menciona que uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de hipogonadismo (central) son las dosis mayores a los 50 Gy de radioterapia. A pesar de no ser parte del análisis de nuestro estudio, la mayoría de pacientes recibieron dosis de radioterapia > a 50 Gy como lo fue en el caso del meduloblastoma y ependimoma.

De los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma (n=35), un 60% presentó alguna endocrinopatía secundaria al tratamiento oncológico recibido (21/35 pacientes). A la hora de comparar los pacientes que si presentaron endocrinopatía con los que no la desarrollaron se obtuvo OR de 5.6 (95% IC, 1.7 a 19.1) y una  $p$  de 0.001, siendo esto un valor estadísticamente significativo. Por lo que se podría decir que el diagnóstico de meduloblastoma confiere 6 veces más probabilidades de desarrollar alguna alteración endocrinológica a largo plazo. Este resultado se puede comparar con lo demostrado por Clement et al, donde se reportó una prevalencia de hasta un 42% de endocrinopatías en los pacientes con diagnóstico de meduloblastoma. Esto se podría explicar por las altas dosis de radioterapia recibidas para el tratamiento de dicho tumor en específico (17).

En este estudio el 40% de los pacientes con diagnóstico de alteración endocrinológica presentaron más de un eje hormonal alterado (11/28 pacientes). De este grupo, 9 pacientes presentaron dos ejes alterados, siendo la combinación más prevalente: alteración el eje tiroideo en conjunto con alteración de la hormona de crecimiento. Además, 2 pacientes reportaron compromiso de los tres ejes endocrinos evaluados. Estos datos se asemejan a los obtenidos por Heo et al, el cual realizó un

estudio en Corea del Sur, donde se reporta que alrededor el 40% de los pacientes presentó más de un déficit endocrinológico afectado (20).

De los pacientes que desarrollaron alguna endocrinopatía, se obtuvo que 16 pacientes se diagnosticaron dentro de los primeros 5 años de iniciado el tratamiento oncológico y 12 pacientes con un tiempo transcurrido postratamiento mayor a 5 años. Según lo reportado en la literatura internacional, la edad media de diagnóstico endocrinológico posterior al diagnóstico oncológico varía según el tipo de endocrinopatía. Sin embargo, de acuerdo con Clemet et, para la alteración de hormona de crecimiento la edad media de diagnóstico fue de 1.3 a 3.2 años; del hipotiroidismo fue de 2.1 a 3.3 años y para las patologías gonadales la edad media fue de 2.1 a 4.7 años (18). Aunado a esto, Chemaitilly et al, reporta que en su estudio el 87% de los pacientes que presentaron algún tipo de alteración del eje hipotálamo hipofisario se les realizó el diagnóstico antes de haber cumplido 5 años de iniciado el tratamiento oncológico (25). Del mismo modo, dichos resultados concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio, los cuales reportan que para los primeros 5 años, más de la mitad de los pacientes ya habían desarrollado una alteración endocrinológica.

Del estudio realizado por Chemaitilly et al, se debería recalcar que, el dar el diagnóstico de disfunción de un eje endocrinológico en un paciente sobreviviente de tumor cerebral podría representar un reto clínico ya que los síntomas de dichas patologías podrían malinterpretarse en el contexto de un paciente oncológico. Esto podría repercutir en un retraso en el diagnóstico, un retraso del tratamiento adecuado y provocar un impacto negativo sobre el crecimiento, pubertad y salud en general de esta población en particular (25,26). Por esta razón, es de suma importancia continuar con la investigación de esta materia con el fin de poder dar un diagnóstico oportuno, brindar mejores tratamientos y así velar por mejorar la calidad de vida de los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales.

## CONCLUSIONES

Gracias a los resultados obtenidos en nuestro estudio, se pudo demostrar que de los pacientes sobrevivientes de tumor cerebral (n=68) un gran porcentaje (41.2%) presentó alguna endocrinopatía secundaria al tratamiento oncológico recibido.

De los tumores analizados, el meduloblastoma fue, no solo el tipo histológico más prevalente (51.5%), sino también, fue el tumor al cuál se asoció mayor número de secuelas endocrinológicas, ya que estas se presentaron en un 60.0%.

Con respecto al método terapéutico, el más utilizado y del que se obtuvo mayor número de pacientes con diagnóstico de alteración endocrina fue el tratamiento triple (quimioterapia, radioterapia y cirugía).

Del grupo de pacientes que sí se les diagnóstico algún eje hormonal alterado, n=28 (100%), un 71.4% presentó hipotiroidismo, siendo esta patología la principal endocrinopatía documentada (20 pacientes). Cabe mencionar que se presentó un subregistro de las medidas antropométricas, especialmente de la talla. Por lo que sería importante analizar si existe una correlación entre este hallazgo y un subdiagnóstico de baja talla patológica, la cuál es el resultado de un déficit de la hormona de crecimiento. Ya que, en comparación con la literatura internacional revisada, se reporta como principal eje afectado al eje de la hormona de crecimiento.

Aunado a esta información, el 40% de los pacientes con diagnóstico de alteración endocrinológica presentó más de un eje hormonal involucrado (11/28 pacientes).

Otro dato importante fue que, de los 28 pacientes con alteración endocrina, más de la mitad presentó dichas secuelas antes de los 5 años de haber iniciado el tratamiento oncológico (57.1%).

Por último, se identificó que más de la mitad de los pacientes con secuelas endocrinológicas ha ameritado terapias de reemplazo hormonal para un adecuado control de esta patología.

Es por lo mencionado anteriormente, que considero de gran importancia los resultados obtenidos en nuestro estudio, ya que, dicha información se puede utilizar como base para generar conciencia sobre el riesgo que presentan los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales para desarrollar alguna endocrinopatía como consecuencia del tratamiento oncológico recibido.

Esto con el fin de poder mejorar e individualizar el seguimiento de cada paciente sobreviviente. Con el propósito de, dar un diagnóstico y tratamiento temprano para mejorar la calidad de vida de una población que ya de base vulnerable.

De la misma manera, un manejo oportuno y temprano de las endocrinopatías, podría representar, no solo una mejor niñez, sino también, una condición clínica óptima a la hora de darse la transición hacia la adolescencia y edad adulta.

## LIMITACIONES Y SESGOS

La principal limitación de nuestro estudio fue que, al ser un estudio retrospectivo, existe gran cantidad de datos incompletos en los expedientes, lo que a su vez generó una gran cantidad de pacientes excluidos y con esto un sesgo de información.

Como se mencionó previamente, gran cantidad de expedientes incompletos aunado a la exclusión de pacientes fallecidos, sin considerar si el paciente fallecido había presentado alguna endocrinopatía, repercutió en el tamaño de la muestra y en un sesgo de los resultados.

El no tener pacientes con diagnóstico de craneofaringioma pudo haber influido en un subregistro de endocrinopatías, ya que dicho tumor es de los principales tumores cerebrales que presentan alteraciones endocrinológicas.

Igualmente, otra limitante importante para el análisis de datos fue el no recopilar información sobre el sitio anatómico irradiado y la cantidad total de Gys recibidos. Ya que está demostrado que uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de endocrinopatías, es el tratamiento con radioterapia *per se*.

Además, el no diferenciar si la patología endocrinológica asociada fue secundaria a un déficit hormonal central (déficit hipotalámico o hipofisario) o un déficit primario (a nivel glandular) provocó que los datos no se pudieran comparar de una mejor forma con la reportado internacionalmente.

Por último, los subregistros de medidas antropométricas en las citas control, principalmente la talla, limitaron la interpretación de datos y hallazgos clínicos sugestivos de endocrinopatía.



## RECOMENDACIONES

- Impulsar nuevos estudios que abarquen la totalidad de los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de tumores cerebrales que hayan recibido radioterapia, quimioterapia y/o cirugía en el país; independiente de si, el paciente esté vivo o fallecido; con el propósito de poder abarcar una mayor población de estudio e incluir histologías tumorales que no fueron evaluadas en este estudio.
- Desarrollar una base de datos específica para pacientes pediátricos que presentaron endocrinopatías secundarias al tratamiento oncológico, con el propósito de mejorar el seguimiento clínico.
- Implementar una clínica de seguimiento de tumores cerebrales, conformada por un equipo multidisciplinario, el cual incluya médicos oncólogos, radioterapeutas, endocrinólogos, neurocirujanos y de la mano de nutrición, psicología entre otros.
- Categorizar dicha población según los factores de riesgo presentes para el desarrollo de endocrinopatías. Por ejemplo: edad de diagnóstico tumoral, tipo de tumor, localización, tipo de tratamiento recibido, dosis de radioterapia y sitio anatómico irradiado, edad transcurrida desde el inicio del tratamiento oncológico entre otras.
- Tener un control más estricto de ganancia de peso y talla (gráficas de crecimiento) ya que en muchas ocasiones no se encontró registro de dichas medidas antropométricas. Lo cual puede influir en un subdiagnóstico de baja talla patológica (endocrinopatía más prevalente secundaria al tratamiento oncológico de tumores cerebrales).
- Protocolizar el tamizaje de endocrinopatías por medio de perfiles hormonales específicos para cada eje hormonal; ya que se demostró un importante grupo de

pacientes con patología endocrinológica presentaron alteración hormonal antes de la sintomatología clínica sugestiva.

- Establecer si la endocrinopatía secundaria diagnosticada es de origen central o primario. Debido a que cuando se presenta un déficit hormonal central (alteración hipofisaria/ hipotalámica) el riesgo de asociar otra endocrinopatía aumenta.
- Incentivar un registro clínico óptimo referente al perfil endocrinológico (niveles hormonales y la tendencia de estas durante su seguimiento, tratamiento endocrinológico actual, entre otros).

## ANEXOS 1. ANEXO DE TABLAS

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales sometidos a radioterapia, quimioterapia o cirugía durante el periodo de julio 2003 a julio 2018 en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=68).

<b>Característica</b>	<b>Valores</b>
<b><i>Edad al diagnóstico (años)</i></b>	
Media (rango)	6.7 (1 – 14)
Mediana	6.5
<b><i>Edad a primera consulta (años)</i></b>	
Media (rango)	6.5 (1 – 14)
Mediana	6.2
<b><i>Sexo, n (%)</i></b>	
Masculino	40 (58.8)
Femenino	28 (41.2)
<b><i>Procedencia, n (%)</i></b>	
San José	30 (44.1)
Alajuela	12 (17.6)
Cartago	3 (4.4)
Heredia	3 (4.4)
Guanacaste	4 (5.9)
Puntarenas	9 (13.2)
Limón	7 (10.3)
<b><i>Tipo de Tumor, n (%)</i></b>	
Meduloblastoma	35 (51.5)
Ependimoma	14 (20.6)
Astrocitoma	9 (13.2)
Otro	6 (8.8)
Glioma de alto grado	4 (5.9)
Craneofaringioma	-
Meningioma	-
Oligodendroglioma	-
<b><i>Localización, n (%)</i></b>	
Fosa Anterior	7 (10.3)
Fosa Media	8 (11.8)
Fosa Posterior	53 (77.9)
<b><i>Modalidad tratamiento, n (%)</i></b>	
Único	8 (11.8)
Combinado	60 (88.2)
<b><i>Tiempo transcurrido entre el tratamiento y diagnóstico endocrinológico. n (%)</i></b>	
Menor a 3 años	8 (28.6)
3 – 5 años	8 (28.6)
Mayor a 5 años	12 (42.9)
<b><i>Método de diagnóstico, n (%)</i></b>	
Nivel hormonal	15 (53.0)
Ambos	9 (32.0)
Clínico	4 (14.3)

Tabla 2. Tratamiento recibido, a nivel general, según la histología del tumor cerebral diagnosticado en los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales durante el periodo de julio 2003 a julio 2018 en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=68)

Diagnóstico de tumor cerebral.	Tipo de tratamiento recibido		
	Radioterapia (%)	Quimioterapia (%)	Cirugía (%)
<b>Ependimoma (n=14)</b>	14 (100)	12 (85.7)	14 (100)
<b>Astrocitoma (n=9)</b>	2 (22.2)	3 (33.3)	7 (77.7)
<b>Glioma de alto grado (n=4)</b>	3(75.5)	3 (75.5)	4 (100)
<b>Meduloblastoma (n=35)</b>	35 (100)	35 (100)	35 (100)
<b>Otro (n=6)</b>	5 (83.0)	5 (83.0)	3 (50.0)

Tabla 3. Efectos secundarios endocrinológicos a largo plazo en los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales durante el periodo de julio 2003 a julio 2018 en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (N=68)

Efectos endocrinológicos por eje hormonal	
<b>Total de pacientes con endocrinopatías n(%)*</b>	<b>28 (41.2)</b>
<b>Enfermedad Tiroidea</b>	<b>20 (29.4)</b>
Hipotiroidismo	20 (100)
Hipertiroidismo	-
<b>Trastorno del Crecimiento</b>	<b>12 (17.6)</b>
Baja talla patológica	12 (100)
<b>Alteración gonadal</b>	<b>9 (13.2)</b>
Hipogonadismo	5 (55.5)
Pubertad precoz	4 (44.4)
<i>*un paciente puede tener más de una endocrinopatía asociada</i>	

Tabla 4. Efectos secundarios endocrinológicos según el número total de ejes hormonales afectados en los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales durante el periodo de julio 2003 a julio 2018 en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=28)

<b>Efectos endocrinológicos por eje hormonal</b>	
<b>Ejes hormonales afectados</b>	<b>n=28 (100)</b>
<b>Único eje</b>	<b>17 (60.7)</b>
Tiroideo	10
Hormona de crecimiento	3
Gonadal	4
<b>Dos ejes</b>	<b>9 (32.1)</b>
Tiroideo + crecimiento	6
Tiroideo + gonadal.	2
Crecimiento + gonadal	1
<b>Tres ejes</b>	
Tiroideo + crecimiento + gonadal	<b>2 (7.2)</b>

Tabla 5. Efectos endocrinológicos a largo plazo según tipo histológico tumoral, en los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales durante el periodo de julio 2003 a julio 2018 los cuales recibieron tratamiento en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=28)

<b>Efectos endocrinológicos secundarios a largo plazo</b>	
<b>Endocrinopatías por tumor n (%)</b>	<b>28 (41.2)</b>
<b>Hipotiroidismo, n (%)</b>	<b>20 (29.4)</b>
Meduloblastoma	18 (90.0)
Glioma de alto grado	1 (5.5)
Otro	1 (5.5)
Ependimoma	-
Astrocitoma	-
<b>Baja Talla n (%)</b>	<b>12 (17.6)</b>
Meduloblastoma	9 (75.0)
Otro	2 (16.7)
Glioma de alto grado	1 (8.3)
Ependimoma	-
Astrocitoma	-
<b>Hipogonadismo, n (%)</b>	<b>5 (7.4)</b>
Meduloblastoma	4 (80.0)
Otro	1 (20.0)
Ependimoma	-
Astrocitoma	-
Glioma de alto grado	-
<b>Pubertad Precoz, n (%)</b>	<b>4 (5.9)</b>
Ependimoma	2 (50.0)
Astrocitoma	1 (25.0)
Glioma de alto grado	1 (25.0)
Meduloblastoma	-
Otro	-

Tabla 6. Riesgo de endocrinopatía según el tipo de tratamiento único o combinado en los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales durante el periodo de julio 2003 a julio 2018 los cuales recibieron tratamiento en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=68)

Tipo de tratamiento	Con endocrinopatía n (%)	No endocrinopatía n (%)	OR (95%IC)	p
Quimioterapia	0	1(100)	-	0.39
Radioterapia	0	1(100)	-	0.39
Cirugía	1 (16.7)	5 (83.3)	0.2 (0.1 – 2.5)	0.20
Quimioterapia + radioterapia	1 (50)	1 (50)	1.4 (0.1-116.2)	0.79
Quimioterapia + cirugía	1 (100)	0	-	0.22
Radioterapia + cirugía	0	2 (100)	-	0.23
Quimio + Radioterapia + cirugía	25 (45.5)	30 (54.5)	2.7 (0.6 – 17.2)	0.14

Tabla 7. Riesgo de endocrinopatía según histología y localización del tumor cerebral en los pacientes sobrevivientes durante el periodo de julio 2003 a julio 2018 los cuales recibieron tratamiento en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=68)

Tipo de tumor	Endocrinopatía n (%)	No endocrinopatía n (%)	OR (95%IC)	P
Astrocitoma (n=9)	1 (11.1)	8 (88.9)	0.14 (0.01-1.25)	0.04
<b>Meduloblastoma (n=35)</b>	21 (60.0)	14 (40.0)	<b>5.6 (1.7 – 19.1)</b>	<b>0.001</b>
Ependimoma (n=14)	2 (14.3)	12 (85.7)	0.17 (0.18 – 0.94)	0.02
Glioma de alto grado (n=4)	2 (50)	2 (50)	1.5 (0.09 – 21.23)	0.71
Otro (n=6)	2 (33.3)	4 (66.6)	0.7 (0.59 – 5.29)	0.68
<b>Localización del tumor</b>				
Fosa anterior (n= 7)	2 (28.6)	5 (71.4)	0.5 (0.48 – 3.64)	0.47
Fosa media (n=8)	3 (37.5)	5 (62.5)	0.84 (0.12- 4.8)	0.82
Fosa posterior (n=53)	23 (43.4)	30 (56.6)	1.5 (0.4- 6.5)	0.48

Tabla 8. Tiempo transcurrido (años) desde el inicio del tratamiento del tumor cerebral hasta el diagnóstico de la endocrinopatía en los pacientes sobrevivientes durante el periodo de julio 2003 a julio 2018 los cuales recibieron tratamiento en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=28)

Tiempo transcurrido (años). n=28	n (%)
<b>Menor a 3 años</b>	8 (28.6)
<b>3 – 5 años</b>	8 (28.6)
<b>Mayor a 5 años</b>	12 (42.9)

Tabla 9. Tiempo transcurrido (años) desde el inicio del tratamiento del tumor cerebral hasta el diagnóstico de la endocrinopatía, según las diferentes histologías tumorales en los pacientes sobrevivientes durante el periodo de julio 2003 a julio 2018 los cuales recibieron tratamiento en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=28)

<b>Tiempo transcurrido (años) según la histología del tumor.</b>	
<i>Tipo de tumor, n (%)</i>	28 (41.2)
<b>Ependimoma (n=2)</b>	
Menor a 3 años	-
3 – 5 años	2 (100)
Mayor a 5 años	-
<b>Astrocitoma (n=1)</b>	
Menor a 3 años	1 (100)
3 – 5 años	-
Mayor a 5 años	-
<b>Glioma (n=2)</b>	
Menor a 3 años	1 (50.0)
3 – 5 años	-
Mayor a 5 años	1 (50.0)
<b>Meduloblastoma (n=21)</b>	
Menor a 3 años	6 (28.6)
3 – 5 años	6 (28.6)
Mayor a 5 años	9 (42.9)
<b>Otro (n=2)</b>	
Menor a 3 años	-
3 – 5 años	-
Mayor a 5 años	2 (100)

Tabla 10. Tratamiento de reemplazo hormonal en pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales que presentaron alguna endocrinopatía como efecto secundario del tratamiento oncológico recibido en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” durante el periodo de julio 2003 a julio 2018 (n=28).

<b>Tratamiento de reemplazo hormonal según el tipo de endocrinopatía diagnosticada. n=28</b>	
<i>Tipo de endocrinopatía, n (%)</i>	28 (41.2)
<b>Hipotiroidismo (n=20)</b>	
Si	19 (95.0)
No	1 (5.0)
<b>Baja Talla (n=12)</b>	
Si	6 (50.0)
No	6 (50.0)
<b>Hipogonadismo (n=5)</b>	
Si	3 (60.0)
No	2 (30.0)
<b>Pubertad Precoz (n=4)</b>	
Si	1 (25.0)
No	3 (75.0)

Tabla 11. Estado nutricional de los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales a los 3 y 5 años de haber iniciado tratamiento durante el periodo de julio 2003 a julio 2018 los cuales recibieron tratamiento en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (n=68)

<b>Estado nutricional posterior a inicio de tratamiento. (n=68)</b>	
<b>A los 3 años de inicio de tratamiento</b>	
Eutrofia	49 (72.1)
Desnutrición	15 (22.1)
Sobrepeso	2 (2.9)
Obesidad	2 (2.9)
<b>Peso 5 años de inicio de tratamiento</b>	
Eutrofia	42 (61.8)
Desnutrición	21 (30.9)
Sobrepeso	3 (4.4)
Obesidad	2 (2.9)



## ANEXO 2 HOJA DE RECOLECCION.

### PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA OBSERVACIONAL

**Hoja de Recolección de Datos: Efectos endocrinológicos de los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales sometidos a radioterapia, quimioterapia o cirugía durante el periodo de julio 2003 a julio 2018 en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”**

Investigadores: Dra. Alejandra Salas Peña, Dr. Roberto Bogarín Solano.

---

#### **Cumple criterios de inclusión (marcar con X si los cumple)**

☐ Todo paciente con edades entre 1 año a 25 años, vivos de cualquier etnia que tenga diagnóstico tumores cerebrales que recibieron tratamiento para dicha patología y que tuvieron o estén en control en el Hospital Nacional de Niños.

☐ Etnia: cualquier etnia

☐ Pacientes que recibieron como parte de su terapia radiación, quimioterapia o cirugía para su patología a nivel de sistema nervioso central.

☐ Pacientes que ya haya sido dados de alta del HNN.

#### **Cumple criterios de exclusión**

☐ Pacientes que ya hayan fallecido.

☐ No hay al menos 70% de sus datos en el expediente.

☐ Expedientes extraviados o no accesibles.

☐ Pacientes que no tengan en su expediente al menos una toma de medidas antropométricas.

☐ En este estudio no se incluirán tumores cerebrales de tipo hematopoyético, tumores a nivel de médula espinal, tumores metastásicos y tumores no clasificables.

Puede ser incluido en el estudio: Sí ☐ No ☐

---

Fecha de recolección de datos \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (Día/Mes/Año)

Persona que recolecta los datos \_\_\_\_\_

Número consecutivo del paciente \_\_\_\_\_

#### **DATOS DEMOGRÁFICOS**

1. Fecha de Nacimiento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ (dd/mm/aa)

2. Sexo: 0 ☐ Hombre 1 ☐ Mujer

3. Lugar de Procedencia: 1 ☐ San José 2 ☐ Alajuela 3 ☐ Cartago 4 ☐ Heredia 5 ☐ Guanacaste, 6 ☐ Puntarenas, 7 ☐ Limón.

## HISTORIA CLINICA

4. Edad del paciente al momento del diagnóstico del tumor cerebral (meses) \_\_\_\_\_
5. Edad de primera consulta (meses) \_\_\_\_\_
6. Único tumor cerebral (utm 1) 1\_\_ si, 2\_\_ no
  - a) Ependimoma 1\_\_ si, 2\_\_ no
  - b) Craneofaringioma 1\_\_ si, 2\_\_ no
  - c) Astrocitoma, 1\_\_ si, 2\_\_ no
  - d) Glioma de alto grado, 1\_\_ si, 2\_\_ no
  - e) Meningioma 1\_\_ si, 2\_\_ no
  - f) Oligodendroglioma. 1\_\_ si, 2\_\_ no
  - g) Meduloblastoma 1\_\_ si, 2\_\_ no.
  - h) Otro 1\_\_ si, 2\_\_ no.
7. Segundo tipo de tumor cerebral. 1\_\_ si, 2\_\_ no. (stm 2)
  - a) Ependimoma 1\_\_ si, 2\_\_ no
  - b) Craneofaringioma 1\_\_ si, 2\_\_ no
  - c) Astrocitoma, 1\_\_ si, 2\_\_ no
  - d) Glioma de alto grado, 1\_\_ si, 2\_\_ no
  - e) Meningioma 1\_\_ si, 2\_\_ no
  - f) Oligodendroglioma. 1\_\_ si, 2\_\_ no
  - g) Meduloblastoma 1\_\_ si, 2\_\_ no.
  - h) Otro 1\_\_ si, 2\_\_ no.
8. Localización anatómica del tumor: 1\_\_ Fosa anterior, 2\_\_ Fosa media, 3\_\_ Fosa posterior.
9. Edad del paciente al momento de inicio del tratamiento del tumor cerebral: (meses)\_\_\_\_\_
10. Tratamiento recibido único 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - A) Recibió quimioterapia 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - B) Recibió radioterapia, 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - C) Recibió Cirugía. 1\_\_ si 2\_\_ no.
11. Tratamiento combinado: 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - a) Quimioterapia y radioterapia. 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - b) Quimioterapia y cirugía 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - c) Radioterapia y cirugía. 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - d) Quimioterapia, Radioterapia y cirugía. 1\_\_ si 2\_\_ no.
12. Efectos secundarios endocrinológicos a largo plazo: 1\_\_ si 2\_\_ no.

13. Efectos secundarios a nivel tiroideo a largo plazo 1\_\_ si 2\_\_ no
- a) Hipotiroidismo 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - b) Hipertiroidismo 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - c) Eutiroideo 1\_\_ si 2\_\_ no.
14. Efectos secundarios a nivel de hormona de crecimiento a largo plazo:  
1\_\_ si 2\_\_ no.
- a) Baja talla patología 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - b) Talla adecuada para la edad. 1\_\_ si 2\_\_ no.
15. Efectos secundarios a nivel gonadal a largo plazo: 1\_\_ si 2\_\_ no.
- a) Hipogonadismo 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - b) Pubertad Precoz 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - c) Sin alteraciones patológicas. 1\_\_ si 2\_\_ no.
16. Efectos secundarios a nivel de peso en un periodo de 36 meses posterior a recibir tratamiento único o combinado: 1\_\_ si 2\_\_ no.
- a) Eutrofia 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - b) Desnutrición 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - c) Sobrepeso 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - d) Obesidad. 1\_\_ si 2\_\_ no.
17. Efectos secundarios a nivel de peso en un periodo de 60 meses posterior a recibir tratamiento único o combinado: 1\_\_ si 2\_\_ no.
- a) Eutrofia 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - b) Desnutrición 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - c) Sobrepeso 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - d) Obesidad. 1\_\_ si 2\_\_ no.
18. Antecedentes Heredo Familiares de endocrinopatías: 1\_\_ si 2\_\_ no.
- a) Alteración tiroidea 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - b) Déficit de hormona de crecimiento 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - c) Hipogonadismo 1\_\_ si 2\_\_ no.
  - d) Obesidad 1\_\_ si 2\_\_ no.

19. Edad de aparición de síntomas endocrinológicos: 1\_\_ Menores de 60 meses, 2\_\_ 60 meses a 120 meses, 3\_\_ 120 a 180 meses, 4\_\_ Mayores de 180 meses. 5\_\_ asintomático.
20. Tiempo transcurrido desde el tratamiento único o combinado hasta el diagnóstico de la enfermedad endocrinológica: 1\_\_ <36 meses, 2\_\_ 36- 60 meses, 3\_\_ 60-120 meses, 4\_\_ no tiene sintomatología/dx.
21. Método diagnóstico de endocrinopatía: 1\_\_ Cuadro clínico, 2\_\_ Niveles hormonales, 3\_\_ ambos. 4\_\_ no tiene enfermedad.

### **EXAMEN FISICO DE LA PRIMERA CONSULTA CLÍNICA.**

1. Peso: \_\_\_\_ Kg.
2. Talla: \_\_\_\_ cm.
3. IMC: \_\_\_\_ %.

### **EXAMEN FISICO DE LA ÚLTIMA CONSULTA CLÍNICA.**

4. Peso: \_\_\_\_ Kg.
5. Talla: \_\_\_\_ cm.
6. IMC: \_\_\_\_ %.

### **LABORATORIO Y GABINETE**

22. Control de TSH 1\_\_ si 2\_\_ no.  
a) Valor TSH (U/L) \_\_\_\_\_
23. TSH alterada al diagnóstico de la endocrinopatía 1\_\_ si 2\_\_ no.  
a. Valor TSH (U/L) \_\_\_\_\_
24. Control de GH 1\_\_ si 2\_\_ no.  
a) Valor IGF-1 (U/L) \_\_\_\_\_  
b) Valor IGFBP-3 (U/L) \_\_\_\_\_
25. GH alterada al diagnóstico de la endocrinopatía 1\_\_ si 2\_\_ no.  
a. Valor IGF-1 (U/L) \_\_\_\_\_  
b. Valor IGFBP-3 (U/L) \_\_\_\_\_

26. Control de FSH 1\_\_ si 2\_\_ no.  
 a. Valor FSH (U/L) \_\_\_\_\_
27. FSH alterada al diagnóstico de la endocrinopatía. 1\_\_ si 2\_\_ no.  
 a. Valor FSH (U/L) \_\_\_\_\_
28. Control LH 1\_\_ si 2\_\_ no.  
 a. Valor LH (U/L) \_\_\_\_\_
29. LH alterada al diagnóstico de la endocrinopatía 1\_\_ si 2\_\_ no.  
 a. Valor LH (U/L) \_\_\_\_\_

### **TRATAMIENTO ENDOCRINOLOGICO.**

30. Tratamiento farmacológico en caso de alteración tiroidea 1\_\_ si 2\_\_ no.  
 a) Para hipotiroidismo 1\_\_ si 2\_\_ no.  
 b) Para hipertiroidismo 1\_\_ si 2\_\_ no.
31. Tratamiento farmacológico en caso de alteración hormona de crecimiento: 1\_\_ si 2\_\_ no.  
 a) Baja talla patología 1\_\_ si 2\_\_ no.
32. Tratamiento farmacológico en caso de alteración gonadal: 1\_\_ si 2\_\_ no.  
 a) tratamiento para hipogonadismo 1\_\_ si 2\_\_ no.  
 b) tratamiento para pubertad precoz 1\_\_ si 2\_\_ no.
33. Tratamiento en caso de alteración peso en un periodo de 36 meses: 1\_\_ si 2\_\_ no.  
 a) Tratamiento farmacológico en caso de desnutrición 1\_\_ si 2\_\_ no.  
 b) Tratamiento dietético en caso de desnutrición 1\_\_ si 2\_\_ no  
 c) Tratamiento farmacológico en caso de sobrepeso 1\_\_ si 2\_\_ no.  
 d) Tratamiento dietético en caso de sobrepeso 1\_\_ si 2\_\_ no  
 e) Tratamiento farmacológico en caso de obesidad 1\_\_ si 2\_\_ no.  
 f) Tratamiento dietético en caso de obesidad 1\_\_ si 2\_\_ no
34. Tratamiento farmacológico en caso de alteración peso en un periodo de 60 meses: 1\_\_ si 2\_\_ no.

- a) Tratamiento farmacológico en caso de desnutrición 1\_\_ si 2\_\_  
no.
- b) Tratamiento dietético en caso de desnutrición 1\_\_ si 2\_\_ no
- c) Tratamiento farmacológico en caso de sobrepeso 1\_\_ si 2\_\_ no.
- d) Tratamiento dietético en caso de sobrepeso 1\_\_ si 2\_\_ no
- e) Tratamiento farmacológico en caso de obesidad 1\_\_ si 2\_\_ no.
- f) Tratamiento dietético en caso de obesidad 1\_\_ si 2\_\_ no

Persona que recolecta los datos\_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Udaka YT, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors. *Neurol Clin.* (2018) Aug;36(3):533-556. doi: 10.1016/j.ncl.2018.04.009.
2. Crawford, J. (2013). Childhood Brain Tumors. *Pediatrics in Review*, 34(2), 63 LP – 78. <https://doi.org/10.1542/pir.34-2-63>
3. David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee (2016) (Eds): *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System* (Revised 4th edition). IARC; Lyon.
4. Rose, S. R., Horne, V. E., Howell, J., Lawson, S. A., Rutter, M. M., Trotman, G. E., & Corathers, S. D. (2016). *Late endocrine effects of childhood cancer. Nature Reviews Endocrinology*, 12(6), 319–336. doi:10.1038/nrendo.2016.45
5. Casano Sancho, P. (2017). Endocrine sequelae in childhood cancer survivors. *Endocrinología Diabetes Y Nutrición*, 64(9), 498–505. <http://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.06.006>
6. Howell, J. C., & Rose, S. R. (2019). Pituitary disease in pediatric brain tumor survivors. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 14(4), 283–291. <http://doi.org/10.1080/17446651.2019.1620599>
7. Lawson SA, Horne VE, Golekoh MC, Hornung L, Burns KC, Fouladi M, Rose SR. (2019). Hypothalamic-pituitary function following childhood brain tumors: Analysis of prospective annual endocrine screening. *Pediatr Blood Cancer*. May;66(5):e27631. doi: 10.1002/pbc.27631.
8. Agha, A., Sherlock, M., Brennan, S., O'Connor, S. A., O'Sullivan, E., Rogers, B. Thompson, C. J. (2005). Hypothalamic-pituitary dysfunction after irradiation

- of nonpituitary brain tumors in adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(12), 6355–6360. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1525>.
9. Borson-Chazot, F., & Brue, T. (2006). Pituitary deficiency after brain radiation therapy. *Annales d'endocrinologie*, 67(4), 303–309. [https://doi.org/10.1016/S0003-4266\(06\)72602-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4266(06)72602-6)
  10. Darzy, K. H., & Shalet, S. M. (2005). Hypopituitarism as a consequence of brain tumours and radiotherapy. *Pituitary*, 8(3–4), 203–211. <https://doi.org/10.1007/s11102-006-6042-4>
  11. Gleeson, H. K., & Shalet, S. M. (2004). The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocrine-Related Cancer*, 11(4), 589–602. <http://doi.org/10.1677/erc.1.00779>
  12. Gurney, J. G., the, N. K. L. J. O., (2003). Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. Wiley Online Library. <http://doi.org/10.1002/cncr.11094>
  13. Mostoufi-Moab, S., Seidel, K., Leisenring, W. M., Armstrong, G. T., Oeffinger, K. C., Stovall, M. (2016). Endocrine Abnormalities in Aging Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*, 34(27), 3240–3247. doi:10.1200/jco.2016.66.6545
  14. Brignardello, E., Felicetti, F., J, A. C. E., 2013. (n.d.). Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. Researchgate.Net. <http://doi.org/10.1530/EJE-12-1043>



15. Merchant, T. E., Rose, S. R., Bosley, C., Wu, S., Xiong, X., & Lustig, R. H. (2011). Growth hormone secretion after conformal radiation therapy in pediatric patients with localized brain tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 29(36), 4776–4780. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.9453>
  
16. Chemaitilly, W., & Cohen, L. E. (2017). Diagnosis of endocrine disease: Endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. *European Journal of Endocrinology*, 176(4), R183–R203. <http://doi.org/10.1530/EJE-17-0054>.
  
17. Clement, S. C., Schouten-van Meeteren, A. Y. N., Boot, A. M., Claahsen-van der Grinten, H. L., Granzen, B., Han, Sen, K. (2016). Prevalence and Risk Factors of Early Endocrine Disorders in Childhood Brain Tumor Survivors: A Nationwide, Multicenter Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(36), 4362–4370. <http://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.5025>
  
18. Clement, S. C., Meeteren, A. Y. N. S., Kremer, L. C. M., van Trotsenburg, A. S. P., Caron, H. N., & van Santen, H. M. (2014). High prevalence of early hypothalamic-pituitary damage in childhood brain tumor survivors: Need for standardized follow-up programs. *Pediatric Blood & Cancer*, 61(12), 2285–2289. doi:10.1002/pbc.25176
  
19. Inskip, P. D., Veiga, L. H. S., Brenner, A. V., Sigurdson, A. J., Ostroumova, E., Chow, E. J., ... Lubin, J. H. (2018). Hypothyroidism after Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Radiation Research*, 190(2), 117–132. <http://doi.org/10.1667/RR14888.1>

20. Heo, J., Lee, H. S., Hwang, J. S., Noh, O. K., Kim, L., vivo, J. P. I., 2019. (n.d.). Prevalence of Endocrine Disorders in Childhood Brain Tumor Survivors in South Korea. *lv.liarjournals.org*. <http://doi.org/10.21873/invivo.11735>
  
21. Armstrong, G. T. (2010). Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: The experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *European Journal of Paediatric Neurology*, 14(4), 298–303. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.12.006>.
  
22. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Mar-Apr;64(2):83-103. doi: 10.3322/caac.21219. Epub 2014 Jan 31.
  
23. Eaton, B. R., Esiashvili, N., Kim, S., Patterson, B., Weyman, E. A., Thornton, L. T., et al. (2016). Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro-Oncology*, 18(6), 881–887. <http://doi.org/10.1093/neuonc/nov302>.
  
24. Aslan IR, Clement C. Early and late endocrine effects in pediatric Central Nervous System diseases. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*. 22 March 2014; 2014 (281-294. doi 10.3233/prm-140299.
  
25. Chemaitilly, W., Armstrong, G. T., Gajjar, A., & Hudson, M. M. (2016). Hypothalamic-pituitary axis dysfunction in survivors of childhood CNS tumors: Importance of systematic follow-up and early endocrine consultation. *Journal of Clinical Oncology*, 34(36), 4315–4319. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.1847>
  
26. Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewanont P, Broome DC, Burghen GA, Li H, Hudson MM, Kun LE, Heideman RL. Diagnosis of hidden central

hypothyroidism in survivors of childhood cancer. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Dec;84(12):4472-9. doi: 10.1210/jcem.84.12.6097.